proLékaře.cz | 25.11.2026

doi: 10.48095/cctahd202615

Rezistence na inhibitory BTK u chronické lymfocytární leukémie – od mutace *C481S* k negenetickým mechanizmům adaptace nádoru

Resistance to BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukaemia – from the *C481S* mutation to non-genetic mechanisms of tumour adaptation

Šimkovič M., Écsiová D.

IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

SOUHRN: Rezistence na inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) zůstává zásadní výzvou v léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL). Tento článek shrnuje současné poznatky o genetických i negenetických mechanizmech rezistence a současně prezentuje tři kazuistiky. Prvotní studie identifikovaly mutaci *BTK* C481S jako hlavní mechanizmus rezistence ke kovalentním BTKi, avšak novější poznatky ukazují mnohem komplexnější a dynamicky se vyvíjející obraz. Longitudinální genomické analýzy ukazují, že mutace C481S se může objevit měsíce před klinickou progresí onemocnění. Zaměření výhradně na tuto mutaci však nedokáže vysvětlit významnou část relapsů. Jednotlivé generace BTKi vedou k odlišným mutačním vzorcům a nekovalentní inhibitory, jako je pirtobrutinib, vytvářejí nové selekční tlaky, které vedou ke vzniku tzv. kinázově neaktivních (*kinase-dead*) variant BTK, jež přesto udržují signalizaci prostřednictvím alternativních drah. Významná část progresí onemocnění, zejména u pacientů léčených v první linii, probíhá bez detekovatelných mutací v genech *BTK* nebo *PLCG2*, což podtrhuje zásadní roli negenetických adaptačních mechanizmů. Změny v signálních drahách, jako je transkripční program řízený FoxO1 nebo signalizace PI3K/AKT či mTORC2, umožňují nádorovým buňkám přežívat nezávisle na BTK. Tyto dráhy mohou představovat společné uzlové body rezistence napříč různými třídami BTKi. Souhrnně tato zjištění ukazují, že porozumění rezistenci nelze omezit na samotné mutační spektrum, ale musí zahrnovat i širší biologický rámec nádorové adaptace. Zároveň otevírají zásadní otázky ohledně optimální sekvence léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická lymfocytární leukémie – inhibitory BTK – rezistence – C481S – negenetická adaptace – ibrutinib – akalabrutinib – zanubrutinib – pirtobrutinib

SUMMARY: Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) remains a major challenge in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL). This article reviews what is currently known about the genetic and non-genetic mechanisms of resistance. It also presents three clinical case reports. Early research identified the *BTK* C481S mutation as the primary driver of resistance to covalent BTKi, but newer findings reveal a more complex, evolving picture. Genomic studies over time show that the C481S mutation can appear months before the disease progression. Still, focusing only on this mutation does not explain many relapses. Each generation of BTKi results in distinct mutation patterns. Noncovalent inhibitors like pirtobrutinib create new pressures, leading to kinase-dead *BTK* variants that continue signalling through other pathways. Many cases of disease progression, especially in patients receiving initial treatment, happen without *BTK* or *PLCG2* mutations. This shows that non-genetic adaptation plays an important role. Changes in pathways like FoxO1-driven transcription and PI3K/AKT or mTORC2 signalling help the cancer survive without *BTK*. These pathways may be common sites of resistance to different BTKi drugs. Taken together, these findings suggest that we should look beyond just mutations and consider a broader view of resistance. They also raise important questions about the optimal treatment order.

KEY WORDS: chronic lymphocytic leukaemia – BTK inhibitors – resistance – C481S – non-genetic adaptation – ibrutinib – acalabrutinib – zanubrutinib – pirtobrutinib

proLékaře.cz | 25.11.2026

ÚVOD – SOUČASNÝ LÉČEBNÝ PŘÍSTUP K CLL

Léčba chronické lymfocytární leukémie (CLL) prošla během poslední dekády zásadní proměnou. Chemoimunoterapie po dlouhou dobu představovala standard péče, ta ovšem byla postupně nahrazena cílenými léky [1–3]. Současná léčba stojí na dvou hlavních strategiích: na kontinuální léčbě inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) a na časově omezených kombinacích založených na venetoklaxu, podávaném s anti-CD20 protilátkou nebo v kombinaci s BTKi.

V oblasti kontinuální BTKi terapie jsou dnes preferovány selektivnější kovalentní inhibitory druhé generace, především akalabrutinib a zanubrutinib, zatímco využití ibrutinibu je limitováno jeho *off-target* toxicitou, zejména vyšším rizikem fibrilace síní. Přímé porovnání první a druhé generace BTKi poskytla studie ELEVATE-RR, která u vysoce rizikových pacientů s del(17p) nebo del(11q) prokázala srovnatelnou účinnost akalabrutinibu a ibrutinibu při příznivějším bezpečnostním profilu akalabrutinibu [4]. Studie ALPINE prokázala v přímém randomizovaném srovnání u relabujících/refrakterních pacientů trvalou superioritu zanubrutinibu nad ibrutinibem v přežití bez progrese (PFS) (poměr rizik 0,68; 95% CI 0,54–0,84) i celkovou léčebnou odpověď (85,6 vs. 75,4 %), a to při výrazně nižší incidenci fibrilace síní (7,1 vs. 17,0 %) a nižší celkové kardiální mortalitě [5].

Souběžně se prosadil druhý léčebný koncept, založený na kombinacích s fixní délkou podávání [6]. Studie CLL14 potvrdila význam kombinace venetoklaxu s obinutuzumabem, když při šestiletém sledování dosáhla mediánu PFS 76,2 měsíce a ukázala, že dosažení nedetekovatelné minimální reziduální nemoci (uMRD) na konci léčby je nezávislým prediktorem celkového přežití [7]. Studie GAIA-CLL13 následně rozšířila evidenci pro venetoklax-obinutuzumab u fit pacientů a doložila, že přidání ibrutinibu sice dále prohlubuje hloubku odpovědi ve smyslu uMRD, avšak bez průkazu superiority v celkovém přežití [8]. Další důležitý posun přinesla studie AMPLIFY, v níž kombinace akalabrutinibu a venetoklaxu s obinutuzumabem nebo bez něj, prokázala superioritu vůči chemoimunoterapii u fit pacientů; rameno AVO přitom dosáhlo uMRD6 (< 10^{-6}, NGS) u 70,9 % nemocných při ukončení léčby [9].

Přímé srovnání obou léčebných paradigmat přinesly až recentní randomizované studie. FLAIR jako první ukázala, že MRD-řízená léčba kombinací ibrutinibu s venetoklaxem může vést nejen k výraznému prodloužení období do progrese, ale i ke zlepšení celkového přežití oproti kontinuálnímu podávání ibrutinibu [10]. Studie CLL17 pak představila první přímý důkaz, že terapie s fixní délkou je z hlediska období do progrese non-inferiorní vůči kontinuálnímu ibrutinibu. Při mediánu sledování 34 měsíců dosáhl režim venetoklax-obinutuzumab non-inferiority oproti ibrutinibu (poměr rizik 0,87; 98,3% CI 0,54–1,41), při současně výrazně hlubší odpovědi v periferní krvi (uMRD4 73,3 vs. 0 %) a srovnatelném celkovém přežití [11].

Tato data zásadně mění pohled na biologii i strategii léčby CLL. Ukazují totiž, že hluboké remise a dlouhodobá kontrola onemocnění jsou dosažitelné i bez trvalé expozice BTKi. Současně otevírají otázku, zda samotné omezení selekčního tlaku kontinuální léčby může představovat jednu z cest ke snížení rizika vzniku rezistence. Právě problematika rezistence na BTK inhibitory, od klasických genetických mechanizmů až po negenetické formy adaptace, patří dnes k ústředním tématům výzkumu CLL.

První kazuistika

73letý muž, u kterého byla CLL diagnostikována ve věku 58 let ve stádiu Rai I. Vstupní vyšetření prokázalo nemutovaný IGHV (100% homologie, VH1-18), deleci 11q a mutaci genu *NOTCH1*, při současně nemutovaném *TP53*. Po téměř šestiletém sledování byla v březnu 2017 zahájena léčba první linie režimem FCR s dosažením parciální remise. Přibližně o osm měsíců později došlo k progresi onemocnění a v prosinci 2018 byla zahájena léčba druhé linie ibrutinibem. Vyšetření sekvenováním nové generace (NGS) během léčby ibrutinibem odhalilo vznik mutace *BTK* C481S, která byla poprvé detekována v dubnu 2022 s variantní alelickou frekvencí (VAF 2 %) a do března 2023 vzrostla na 33 %. Tato molekulární evoluce, po téměř šesti letech expozice ibrutinibu, předcházela klinickou progresi, která byla dokumentována v dubnu 2024. V říjnu 2024 byla následně zahájena léčba venetoklaxem v kombinaci s rituximabem. Pacient je aktuálně v kompletní remisi.

BTK C481S představuje klíčovou mutaci rezistence na kovalentní inhibitory BTK. Její význam přesahuje CLL, protože se opakovaně objevuje napříč B-buněčnými malignitami léčenými kovalentními BTKi, vč. lymfomu z plášťových buněk a Waldenströmovy makroglobulinémie. Tento sdílený mechanizmus rezistence přímo odráží společnou slabinu této lékové třídy: závislost na kovalentní vazbě k cysteinu 481 v kinázové doméně BTK. Rezistence u CLL je však biologicky pestřejší. Část pacientů progreduje bez detekovatelné mutace BTK, což ukazuje, že selhání BTKi nelze vysvětlit pouze cílovou alterací BTK. Významnou roli zde mohou hrát také další adaptivní mechanizmy, vč. signálů z nádorového mikroprostředí [12].

Zavedení ibrutinibu představovalo zásadní průlom v léčbě CLL. Záhy se však ukázalo, že ani kontinuální léčba kovalentními BTKi nedokáže u pacientů zabránit progresi onemocnění. Přelomovým zjištěním byla práce Woyach et al., která ukázala, že rezistence je v řadě případů zprostředkována získanou somatickou mutací *BTK* C481S [13]. Záměna cysteinu v pozici 481 narušuje vznik kovalentní vazby mezi ibrutinibem a BTK a tím snižuje účinnost léčby. Dominance C481S nad ostatními substitucemi v téže pozici má přitom přímé strukturální vysvětlení. Hamasy et al. systematicky klasifikovali možné záměny

proLékaře.cz | 25.11.2026

v pozici C481 a ukázali, že vznik C481S vyžaduje pouze jednonukleotidovou změnu TGC→AGC, zatímco jiné substituce, např. C481T nebo C481Y, jsou podmíněny méně pravděpodobnou dvounukleotidovou změnou [14].

Stejná práce ukázala, že mutované klony lze detekovat v periferní krvi s několikaměsíčním předstihem před klinickou progresí [13]. Zda je časná, potenciálně preemptivní terapeutická intervence skutečně proveditelná a klinicky přínosná, však v té době zůstávalo nejasné.

Další posun přinesla práce kolegů z Maďarska, která analyzovala dosud největší *real-world* kohortu s dlouhodobým sledováním mutace *BTK* C481S pomocí digitální kapénkové PCR [15]. Autoři potvrdili, že molekulární relaps lze zachytit s mediánem přibližně devíti měsíců před klinickou progresí, a současně ukázali, že venetoklax podaný při relapsu může *BTK* C481S-pozitivní klony účinně eliminovat. Studie však zároveň jasně pojmenovala zásadní limit tohoto přístupu: zaměření na jedinou mutaci znemožňuje zachycení přibližně 27 % progresí, které jsou podmíněny jinými mechanizmy rezistence. Zůstala tak otevřená klíčová klinická otázka, kdy přesně měnit léčbu při záchytu nízkoalelické mutace bez současných klinických známek progrese.

Systematičtější odpověď nabídla metaanalýza pěti studií s ibrutinibem (PCYC-1122e, RESONATE, RESONATE-2, iLLUMINATE a RESONATE-17), zahrnující celkem 1 215 pacientů [16]. *BTK* C481S zde představovala více než 93 % všech detekovaných *BTK* mutací, zatímco mutace *PLCG2* se vyskytovaly převážně v kombinaci s mutacemi *BTK*.

Z klinického hlediska bylo nejdůležitějším závěrem této analýzy, že samotný průkaz mutace *BTK* nebo *PLCG2* bez klinických známek progrese nepředstavuje důvod ke změně terapie [16]. U pacientů léčených v první linii byly tyto mutace vzácné, s frekvencí přibližně 3 %, a medián doby do jejich vzniku přesahoval pět let, a to i u nemocných s aberací *TP53*. Přestože je při interpretaci nutné zohlednit heterogenitu vzorkovacích protokolů, jde dosud o nejrobustnější dataset k otázce klinického významu subklinicky detekované mutační rezistence.

Nedávná *multi-omics* analýza studie GELLC-7 ukázala, že *BTK* C481S může vznikat již po šesti měsících léčby ibrutinibem, selektivně ve frakci migrujících lymfocytů [17]. Selekční tlak tedy pravděpodobně začíná působit podstatně dříve, než naznačují konvenční klinická data. Současně je však zřejmé, že rezistence na BTKi není omezena pouze na mutace genu *BTK*. Významnou roli mohou hrát také alterace *downstream* signalizace, zejména aktivační mutace *PLCG2*, které umožňují obejít inhibici BTK obnovením přenosu signálu v rámci BCR dráhy [18,19].

PLCG2 kóduje fosfolipázu Cγ2, klíčový efektor BTK v signalizaci B-buněčného receptoru [20]. Po aktivaci BTK dochází k fosforylaci PLCγ2 na tyrozinech Y753 a Y759, čímž ji aktivuje. Aktivovaná PLCγ2 následně spouští dráhy NF-κB, NFAT a MAPK/ERK, které podporují přežívání a proliferaci buněk CLL [21]. Somatické aktivační mutace *PLCG2* umožňují aktivaci této signální dráhy i bez účasti BTK. Tím obcházejí účinek BTKi bez ohledu na jejich generaci i mechanizmus vazby.

Mutace *PLCG2* se soustřeďují především do funkčně významných domén proteinu [22]. Mezi nejčastěji popsané varianty patří R665W, L845F, S707Y [18, 23]. Jejich frekvence při progresi závisí na léčebném kontextu. U pacientů relabujících na kontinuálním ibrutinibu dosahuje přibližně 20–25 %, zatímco u akalabrutinibu nebo zanubrutinibu se pohybuje mezi 5 a 10 % [24,25]. U pirtobrutinibu byly aktivační varianty *PLCG2* popsány u části rezistentních pacientů a *in vitro* byly selektovány např. mutace R727L a S1079R [19,26].

NOVÉ GENERACE BTKI – RŮZNÉ SPEKTRUM MUTACÍ

Druhá kazuistika

67letý muž s CLL, která byla diagnostikována ve věku 58 let ve stádiu Rai I. Vstupní molekulární vyšetření prokázalo mutovaný IGHV (VH1-69) a negativní FISH panel. Při zahájení léčby byl nemutovaný status *TP53*. V roce 2017 byla 9 měsíců od stanovení diagnózy zahájena léčba první linie režimem FCR, přičemž bylo dosaženo parciální odpovědi. Po progresi onemocnění přibližně 13 měsíců od ukončení léčby FCR byl zařazen do klinické studie a v listopadu 2019 zahájil léčbu zanubrutinibem. Léčba byla v červenci 2021 krátce přerušena pro těžkou COVID-19 pneumonii, vyžadující podání remdesiviru a oxygenoterapii. Na léčbě zanubrutinibem byl v remisi po téměř pět let, nicméně v listopadu 2024 došlo k progresi onemocnění. Genetické vyšetření při progresi odhalilo výraznou klonální evoluci s nově získanými mutacemi *TP53* a současně s mutacemi *BTK* (Cys481Ser, VAF 29 %; Cys481Arg, VAF 35 %), *SF3B1* a *PLCG2*. Následně byla v listopadu 2024 zahájena léčba venetoklaxem v kombinaci s rituximabem. Pacient je aktuálně v remisi onemocnění.

Akalabrutinib a zanubrutinib přinesly příznivější bezpečnostní profil než ibrutinib, nikoli však odstranění problému rezistence. Naopak se ukazuje, že jednotlivé kovalentní BTKi mohou selektovat odlišné spektrum mutací (přehled v tab. 1). Analýza studie ELEVATE-RR ukázala, že akalabrutinib častěji selektuje mutace T474I a E41V, zatímco u ibrutinibu byly častější L528W a A428D; *BTK* C481S přitom zůstávala společnou mutací obou léčiv [24].

Pozoruhodným nálezem této analýzy bylo, že nepřítomnost mutace *BTK* byla spojena s delším obdobím do progrese ve srovnání s pacienty s BTK mutací (33,1 vs. 20,9 měsíce) [24]. Průběh u skupiny pacientů progredujících bez *BTK* mutace, která tvořila přibližně třetinu souboru, tak naznačil existenci zásadně odlišných mechanizmů rezistence, pravděpodobně negenetické povahy. Při interpretaci je nutné zohlednit selekční *bias* daný vysoce rizikovou populací s vysokým zastoupením del(17p)/del(11q).

proLékaře.cz | 25.11.2026

Tab. 1. Přehled mutací *BTK* a mechanizmů rezistence na BTK inhibitory u CLL.

Kontext BTKi	BTKi	Mutace BTK	Frekvence*	Mechanismus rezistence	Význam pro sekvenování léčby	Zdroj
Kovalentní BTKi – ibrutinib (1. generace)						
Rezistence na ibrutinib	Ibrutinib	C481S	> 93 %	Narušení kovalentní vazby BTK; jednonukleotidová změna vedoucí k C481S	Citlivost k pirtobrutinibu	Woyach 2017, 2023
		C481T, C481Y	Vzácné	Dvounukleotidová záměna; strukturálně méně pravděpodobná	—	Hamasy 2017
Rezistence bez *BTK* mutace	Ibrutinib	*Bez BTK/PLCG2* mutace	~27 % (79 % 1L)	Negenetické mechanismy (FoxO1/GAB1/AKT, mTORC2)	—	Bödör 2021; Evans 2025; Šeda 2021; Ondrišová 2024
Progrese s mutací *PLCG2*	Ibrutinib	*PLCG2* mutace	Doprovází BTK mut.	Aktivace PLCγ2, obchází inhibici BTK	—	Woyach 2023
Kovalentní BTKi – akalabrutinib, zanubrutinib (2. generace)						
Rezistence na akalabrutinib	Akalabrutinib	T474I, E41V	Časté pro akala.	Záměna v místě vazby inhibitoru; kinázová aktivita zachována	Citlivost k pirtobrutinibu	Woyach 2024
	Akalabrutinib	C481S	Sdílená	Stejný mechanismus jako u ibrutinibu	Citlivost k pirtobrutinibu	Woyach 2024
Rezistence na zanubrutinib	Zanubrutinib	C481S, C481R	Časté	Narušení kovalentní vazby; *C481Arg* vyžaduje specifický nukleotidový přechod	Citlivost k pirtobrutinibu	Brown 2025 (ALPINE)
	Zanubrutinib	L528W	Nízká VAF (9–18 %)	Záměna ve vazebné kapse BTK; ztráta kinázové aktivity → *scaffolding* HCK/ILK	Možná rezistence na pirtobrutinib	Brown 2025; Naeem 2023
Nekovalentní BTKi – např. pirtobrutinib (3. generace)						
Překonání C481S rezistence	Pirtobrutinib	C481S	Časté, post-cBTKi	Nekovalentní vazba – nevyžaduje Cys481; překonává C481S klony	—	Mato 2023 (BRUIN)
Rezistentní mutace	Pirtobrutinib	T474I	49 % post-cBTKi	*Gatekeeper* mutace; narušuje vazbu pirtobrutinibu	Rezistence na kovalentní BTKi	Tam 2025
	Pirtobrutinib	L528W	25 % post-cBTKi	Ztráta kinázové aktivity; *scaffolding* přes HCK → aktivace AKT/ERK	Rezistence na kovalentní BTKi	Tam 2025; Naeem 2023
	Pirtobrutinib	A428D, M437R, V416L	Méně časté	Různé záměny ve vazebné kapse; spektrum odlišné od éry cBTKi	Různá	Tam 2025
PLCG2 jako negativní prediktor	Pirtobrutinib	*PLCG2* mutace	Vzácné	Alternativní aktivace *downstream* drah nezávisle na BTK	—	Mato 2023
Léky degradující BTK – např. BGB-16673, NX-2127 (4. generace)						
Rezistence na *degrader*	BGB-16673	A428D	Omezená data	Narušení vazby E3-ligázové domény PROTAC; strukturální model predikuje potenciální zkříženou rezistenci vůči NX-2127	Možná rezistence na NX-2127	Wong 2024
Překonání ztráty kinázové aktivity	NX-2127	L528W (preexist.)	Omezená data	Degradace odstraňuje i *scaffolding* funkci BTK proteinu (>80% degradace)	—	Montoya 2024

*Frekvence mutací závisí na metodě detekce (next-generation sequencing či digital droplet PCR) a populaci pacientů.
1L – první linie léčby; AKT – protein kinase B; BTK – Brutonova tyrosinkináza; BTKi – inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy; cBTKi – kovalentní inhibitory BTK; ERK – extracellular signal-regulated kinase; HCK – hematopoietic cell kinase; ILK – integrin-linked kinase; mTORC2 – mechanistic target of rapamycin complex 2; ORR – celková léčebná odpověď; VAF – variantní alelická frekvence; C481S, p.Cys481Ser; C481T, p.Cys481Thr; C481Y, p.Cys481Tyr; C481R, p.Cys481Arg; T474I, p.Thr474Ile; E41V, p.Glu41Val; L528W, p.Leu528Trp; A428D, p.Ala428Asp; M437R, p.Met437Arg; V416L, p.Val416Leu

proLékaře.cz | 25.11.2026

Souhrnný pohled na distribuci variantních mutací *BTK* v éře nekovalentních BTKi nabídli Tam et al. v souboru pacientů přecházejících k léčbě pirtobrutinibem [27]. T474I byla identifikována jako nejčastější varianta (49 %), následovaná L528W (25 %), přičemž dalšími zachycenými mutacemi byly A428D, M437R a V416L. Tato distribuce se výrazně liší od spektra mutací v éře kovalentních BTKi a odráží selekční tlak předchozí léčby. Autoři zdůrazňují, že NGS s pokrytím exonů 13–19 genu *BTK* je nezbytná pro zachycení plného spektra variantních mutací před zahájením pirtobrutinibu.

Důležitý doplněk přinesla subanalýza studie ALPINE, zaměřená na časné progrese při léčbě zanubrutinibem [28]. Ukázalo se, že časná progrese na kovalentních BTKi probíhá převážně bez mutací *BTK/PLCG2*. Mutace L528W, považovaná za charakteristickou pro zanubrutinib, byla zachycena pouze u dvou pacientů. *In vitro* data tato zjištění dále rozvíjejí: L528W a příbuzné varianty L528S a G480R patří mezi mutace s potenciálem křížové rezistence k oběma třídám BTKi, zatímco jiné varianty, např. G409R nebo D539H, jsou specifické pouze pro nekovalentní BTKi [26].

PIRTOBRUTINIB – DALŠÍ KROK V EVOLUCI BTK INHIBICE

Registrační studie BRUIN ukázala, že pirtobrutinib, nekovalentní inhibitor BTK třetí generace, dokáže překonat rezistenci zprostředkovanou mutací C481S [29]. U nemocných po selhání kovalentního BTKi dosáhl celkové léčebné odpovědi 73,3 % a mediánu období do progrese 19,6 měsíce. Aktivita byla zvláště výrazná u pacientů s mutací *BTK* C481S, u nichž celková léčebná odpověď dosáhla 89 %, zatímco negativním prediktorem odpovědi byla mutace *PLCG2*, kde byla odpověď pouze 56 %, byť v malé podskupině (n = 18).

Tento rozdíl odpovídá biologii rezistence. Hyperaktivní PLCγ2 obnovuje BCR signalizaci nezávisle na BTK a tím snižuje účinnost strategií zaměřených na samotnou BTK. Ze stejného důvodu tento mechanizmus pravděpodobně nepřekonají ani látky degradující BTK, které sice odstraní protein BTK, ale již neovlivní znovu aktivovanou signalizaci v navazujících částech dráhy [22,30]. Naproti tomu při progresi po kombinacích s fixní délkou podávání, zejména s ibrutinibem a venetoklaxem, nebývají mutace *PLCG2* při relapsu zachycovány [25,31]. Tento nález podporuje hypotézu, že časově omezená léčba s hlubokou eradikací onemocnění může omezovat selekci rezistentních klonů. U rezistence zprostředkované mutací *PLCG2* proto zůstávají racionálním terapeutickým přístupem spíše strategie cílící na jiné mechanizmy přežívání CLL buněk, zejména venetoklax, inhibitory PI3K nebo kombinace s anti-CD20 protilátkami.

Další klinickou oporu pro využití pirtobrutinibu v post-cBTKi populaci následně přinesla randomizovaná studie BRUIN CLL-321, která jako první prospektivní randomizovaná studie v post-cBTKi populaci prokázala statisticky i klinicky významné zlepšení období bez progrese s pirtobrutinibem, oproti idelalisib-rituximabu nebo bendamustinu-rituximabu [32]. Genomická analýza této studie, prezentovaná na výročním kongresu Evropské hematologické asociace v roce 2023, navíc ukázala, že některé mutace spojené s rezistencí, zejména T474I a L528W, byly přítomné již při vstupu do studie v nízkých alelických frekvencích (VAF 1–4 %), aniž by bránily klinické odpovědi na pirtobrutinib.

Biologický podklad rezistence k pirtobrutinibu detailně charakterizovala práce Naeem et al., založená na celogenomovém sekvenování primárních vzorků CLL [33]. Zásadním zjištěním byl multiklonální charakter rezistence. U jednoho pacienta byla popsána sekvence C481S → T474I, doprovázená mutacemi T474L a M477I, u druhého pak přechod od C481S+C481R k L528W. Z funkčního hlediska bylo nejdůležitější zjištění, že některé z těchto mutací, zejména L528W, M477I a C481R, představují varianty se ztrátou kinázové aktivity. Navzdory ztrátě kinázové aktivity BTK zůstává aktivace *downstream* drah AKT a ERK zachována prostřednictvím neenzymatické funkce BTK jako signální platformy a alternativní signalizace přes *haematopoietic cell kinase* (HCK). Rezistence zde tedy již nespočívá v zachování enzymatické aktivity BTK, ale v přesměrování signalizace mimo vlastní kinázovou funkci BTK [34].

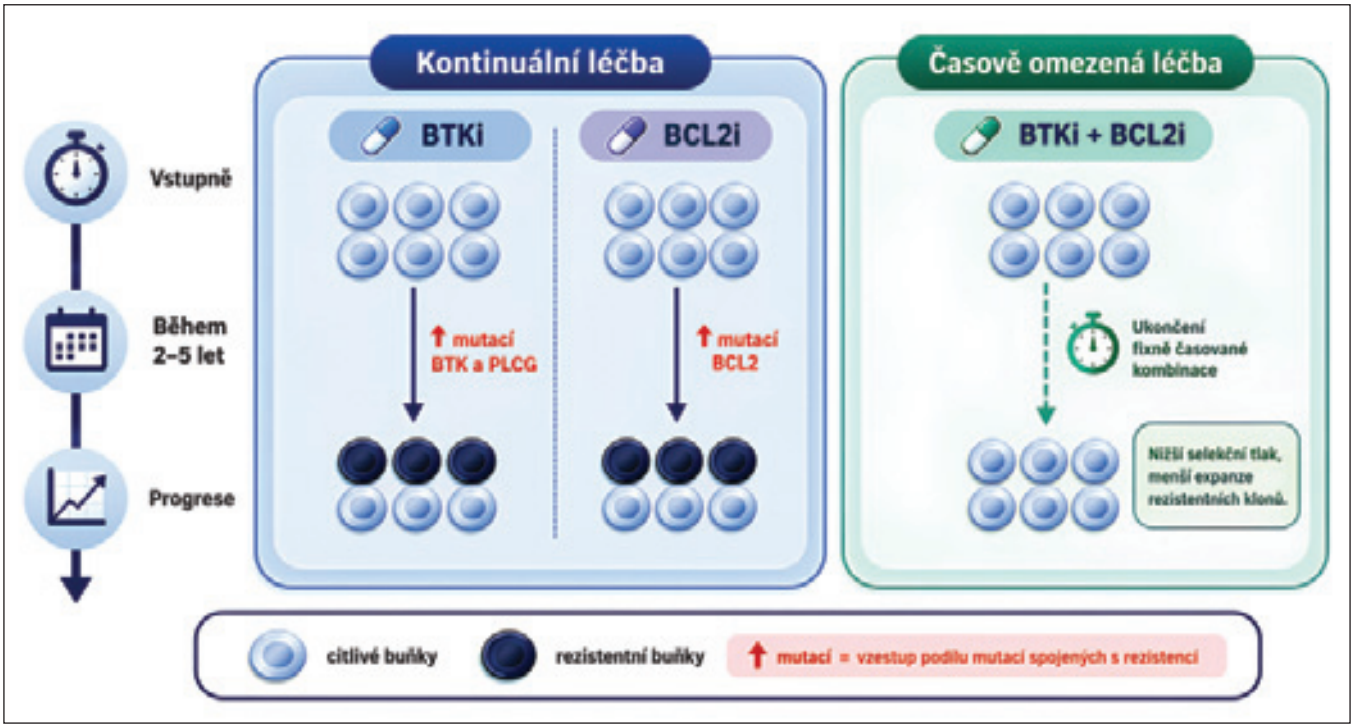
Tento poznatek má přímé klinické důsledky. Variantu se ztrátou kinázové aktivity nelze překonat dalším BTKi, protože cílová kinázová aktivita již není pro přežívání buněk rozhodující. Potenciálním cílem léčby se proto stávají alternativní kinázy, především HCK, nebo navazující dráhy typu AKT/ERK [33].

LÁTKY DEGRADUJÍCÍ BTK – PŘEKONÁNÍ LIMITŮ KLASICKÉ BTK INHIBICE

Látky degradující BTK jsou léčiva, která se nesnaží inhibovat Brutonovu tyrozinkinázu, ale odstraňovat celý protein BTK prostřednictvím ubikvitinace a následné proteazomální degradace BTK [35]. S nástupem léčiv degradujících BTK se předpokládalo, že tyto molekuly budou účinné i v C481-mutantních klonech, protože nevyžadují vazbu na katalytický cystein, ale vedou k proteolytické degradaci BTK. Tuto představu výrazně narušila kazuistika publikovaná Wong et al. v časopisu Leukemia [36]. U pacienta léčeného degradujícím přípravkem BGB-16673 autoři popsali sekvenční subklonální evoluci *BTK* C481S (VAF 3,1 %) → T474I (VAF 19,3 %) → A428D (VAF 28 %). Právě mutace *BTK* A428D představovala první klinicky dokumentovaný mechanizmus rezistence vůči látkám degradujícím BTK. Strukturální modelování navíc naznačilo možnou zkříženou rezistenci také vůči dalšímu léku degradujícímu BTK NX-2127.

Nicméně, v rámci studie fáze I Montoya et al. dokumentovali u NX-2127 klinické odpovědi u 79 % hodnotitelných pacientů s relabovanou/refrakterní CLL nezávisle na *BTK* mutačním statusu, vč.

proLékaře.cz | 25.11.2026



Obr. 1. Srovnání dynamiky klonální selekce při kontinuální a fixní léčbě.
BCL2 – *B-cell lymphoma 2 protein*; BCL2i – inhibitory proteinu BCL2; BTK – Brutonova kináza; BTKi – inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy; PLCG – fosfolipáza C gama

nemocných s preexistující mutací se ztrátou kinázové aktivity L528W po selhání pirtobrutinibu. Degradace BTK v periferní krvi přitom přesahovala 80 % [34]. Tato data naznačují, že léky degradující BTK mohou překonat některé mutace spojené se ztrátou kinázové aktivity tím, že odstraňují nejen enzymatickou, ale i neenzymatickou funkci BTK jako signální platformy. Otázka, jaká je skutečná frekvence A428D při delší expozici vůči lékům degradujícím BTK, však zatím zůstává nezodpovězena.

NEGENETICKÉ MECHANIZMY REZISTENCE

Třetí kazuistika

64letý muž s CLL, diagnostikovanou ve věku 56 let ve stádiu Rai I a Binet A. Již při stanovení diagnózy byly přítomné vysoce rizikové molekulární charakteristiky, konkrétně nemutovaný IGHV (VH1-69), delece 17p (v 62 % jader) a delece 13q a mutace genu *TP53*. V říjnu 2021 byla zahájena léčba první linie ibrutinibem, přičemž přibližně po osmi měsících musela být dávka redukována pro výrazné svalové křeče. Pacient dosáhl parciální remise, nicméně po dvou letech léčby došlo v listopadu 2023 k progresi onemocnění. NGS monitorování během léčby ibrutinibem prokazovalo ve všech časových bodech setrvale *wild-type* BTK, zatímco mutantní klony *TP53* a *NOTCH1* postupně expandovaly (*TP53* VAF 97–99 %, *NOTCH1* VAF 81–95 %), což ukazuje na BTK-independentní progresi s klonální evolucí. V únoru 2024 byla následně zahájena kombinovaná léčba zahrnující nekovalentní BTK inhibitor. Pacient je aktuálně v parciální remisi.

Pozornost byla sice dlouhodobě upřena na genetické rezistence, postupně se však hromadila data naznačující, že *BTK* mutace nejsou jediným a možná ani hlavním mechanizmem selhání BTKi. Již analýza studie ELEVATE-RR ukázala, že přibližně třetina progredujících pacientů nemá žádnou detekovatelnou *BTK* mutaci a současně má kratší období bez progrese [24]. Ještě výraznější obraz přinesla *post hoc* analýza studie FLAIR, podle níž plných 79 % relapsů po kontinuálním ibrutinibu v první linii proběhlo bez detekce mutace BTK [25]. To silně podporuje představu, že v první linii léčby mohou negenetické mechanizmy převažovat.

Biologický podklad těchto klinických pozorování popsala skupina prof. Mráze z výzkumného centra CEITEC. Šeda et al. ukázali, že ibrutinib aktivuje transkripční faktor FoxO1, který následně indukuje expresi proteinu GAB1 a vede k aktivaci PI3K-dependentní AKT signalizace [37]. Tento mechanizmus je nezávislý na somatických mutacích a nabízí vysvětlení přetrvávající lymfocytózy i přežívání CLL buněk navzdory inhibici BTK.

Na tuto práci navázala studie Ondrišové et al., která identifikovala osu FoxO1/Rictor/mTORC2 jako další negenetický mechanizmus adaptace, tentokrát nezávislý nejen na BTK, ale i na PI3K [38]. Autoři ukázali, že fosforylace AKT na serinu 473 prostřednictvím komplexu mTORC2, jehož klíčovou součástí je Rictor, byla po expozici ibrutinibu indukovatelná přibližně u 70 % testovaných pacientů. Mechanizmus byl ak-

proLékaře.cz | 25.11.2026

tivní i u BTKi-rezistentních vzorků s *BTK* mutacemi a inhibitory FoxO1 vykazovaly *in vitro* aktivitu jak samostatně, tak v kombinaci s BTKi. Tato data představují přímý důkaz, že adaptace CLL buněk na BTKi může probíhat na úrovni transkripčního reprogramování bez nutnosti selekce klonu s mutací.

Podobný obraz přinesla i práce Kong et al., která ukázala, že osa PI3K/AKT zprostředkovává rezistenci na pirtobrutinib v buněčných liniích CLL i v xenograftovém modelu [39]. Kombinace pirtobrutinibu s inhibitorem PI3K (idelalisib) nebo inhibitorem AKT (MK2206) obnovovala citlivost *in vitro* i *in vivo*. Přestože idelalisib i MK2206 mají své klinické limity, tato data podporují představu PI3K/AKT signalizace jako společného bodu negenetické rezistence napříč jednotlivými generacemi BTKi.

KLÍČOVÝ ARGUMENT PRO ČASOVĚ OMEZENÉ LÉČBY – OMEZENÍ SELEKČNÍHO TLAKU

Souhrn těchto poznatků vede téměř nevyhnutelně k otázce, zda genetická rezistence není do značné míry důsledkem dlouhodobého selekčního tlaku kontinuální monoterapie a zda by časově omezené kombinace cílených léčiv nemohly tento proces alespoň částečně potlačit (obr. 1).

První přímou oporu pro tuto hypotézu přinesla *post hoc* analýza studie CAPTIVATE [31]. U pacientů progredujících po kombinaci ibrutinib + venetoklax s fixní délkou podání nebyla detekována žádná ze známých rezistenčních mutací *BTK, PLCG2* ani *BCL2*. Tento nález podpořila i analýza Wierda et al., v níž byl mezi 40 vzorky od pacientů po progresi zachycen pouze jediný případ mutace *BCL2* A113G s VAF 8,3 % [40]. Z pohledu praxe je významné, že opakované podání stejných léčiv bylo účinné; v analýze Jain et al. dosáhlo alespoň parciální remise všech 15 z 15 nemocných znovu léčených kombinacemi s ibrutinibem.

Další důležitý argument přinesla molekulární analýza studie FLAIR, která přímo porovnala kontinuální podávání ibrutinibu s kombinací ibrutinib + venetoklax s délkou léčby řízenou MRD [25]. Zatímco při kontinuální léčbě ibrutinibem docházelo u části relabujících nemocných ke vzniku mutací *BTK* C481S nebo T474I, u kombinace I+V nebyla zaznamenána žádná z těchto mutací. Současně však platí, že 79 % relapsů po kontinuálním ibrutinibu proběhlo bez mutace *BTK*, takže ani zde nelze redukovat problém rezistence pouze na selekci klonů nesoucích mutaci.

POUČENÍ PRO KLINICKÉ SEKVENOVÁNÍ A DIAGNOSTIKU

Praktický přehled současných poznatků nabídla práce European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (ERIC), která systematicky shrnuje mechanizmy rezistence vůči BTKi a jejich klinické implikace [22]. Autoři doporučují provádět NGS s prahem detekce ≥ 5 % VAF při každé klinické progresi nebo před změnou léčebné linie. Současně zdůrazňují, že profil mutací *BTK/PLCG2* závisí na použitém BTKi a že míra zkřížené rezistence v sekvenci kovalentní BTKi → nekovalentní BTKi → léky degradující *BTK* není jednotná. V případě plánovaného podání pirtobrutinibu by NGS testování mělo zahrnovat exony 13–19 genu BTK, aby bylo možné zachytit mutace T474I a L528W.

ZÁVĚR

Porozumění rezistenci na BTK inhibitory prošlo během necelé dekády zásadním vývojem. Původní představa dominantního a relativně lineárního mechanizmu, reprezentovaného mutací *BTK* C481S, byla postupně nahrazena mnohem komplexnějším modelem. Rezistence se dnes jeví jako dynamický a mnohovrstevnatý proces zahrnující specifické mutační vzorce podle podávaného BTKi, multiklonální evoluci i vznik variant *BTK* bez kinázové aktivity, které umožňují přežívání buněk prostřednictvím alternativní signalizace.

Ještě významnější posun však přineslo poznání, že genetické změny vysvětlují pouze část klinických relapsů. U podstatné části pacientů a pravděpodobně u většiny progresí při léčbě v první linii hrají zásadní roli negenetické mechanizmy adaptace. Osy FoxO1/GAB1/AKT a FoxO1/Rictor/mTORC2 tak vystupují jako možné mechanizmy buněčného úniku z účinku BTKi a současně jako potenciálně nové terapeutické cíle. Jejich klinický význam však zatím vyžaduje prospektivní potvrzení.

Soubor dosavadních dat zároveň podporuje hypotézu, že genetická rezistence je alespoň z části důsledkem dlouhodobého selekčního tlaku kontinuální terapie. Právě zde mohou mít kombinace s fixní délkou podávání zásadní biologickou výhodu. Výsledky randomizovaných studií konzistentně ukazují, že při progresi po časově omezené kombinované léčbě nejsou typické mutace *BTK* zpravidla zachycovány, což podporuje představu, že omezení délky expozice může oddálit nebo potlačit vznik genetického úniku.

Navzdory rychlému pokroku však zůstává řada klíčových otázek nezodpovězena. Není jasné, jak optimálně sekvenovat kovalentní a nekovalentní BTKi, léky degradující BTK a další cílené přístupy, ani jak nejlépe léčit pacienty progredující bez detekovatelných rezistenčních mutací. Právě tato skupina nemocných pravděpodobně představuje největší výzvu dalších let. Budoucí výzkum proto nebude směřovat pouze k přesnějšímu mapování jednotlivých mutací, ale především k pochopení adaptačních programů, které CLL buňce umožňují přežívat i při účinné inhibici BTK signalizace.

Literatura

1. Špaček M, Šimkovič M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie. Transfuze Hematol Dnes. 2025;31(3):205–217. DOI: 10.48095/cctahd-2025prolekare.cz15.
2. Šimkovič M, Vejražková E, Écsiová D, Vodárek P. Are we moving toward curative approaches in chronic lymphocytic leukemia? Acta Med. (Hradec Kralove, Czech Repub.). 2025;68(4):113–122. DOI: 10.14712/18059694.2026.1.
3. Košťálová Ľ, Šeda V, Mráz M. Komplexní mechanizmy účinku inhibitorů „BCR signalizace“

proLékaře.cz | 25.11.2026

a vzniku rezistence na tuto cílenou léčbu u chronické lymfocytární leukemie. Transfuze Hematol Dnes. 2019;25(4):301–308.
4. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2021;39:3441–3452. DOI: 10.1200/JCO.21.01210.
5. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. Blood. 2024;144(26):2706–2717. DOI: 10.1182/blood.2024024667.
6. Šimkovič M, Écsiová D, Vodárek P. Moderní strategie léčby chronické lymfatické leukémie – význam fixních režimů a jejich opětovného využití. Transfuze Hematol Dnes. 2025;31(3):176–179. DOI: 10.48095/cctahd2025prolekare.cz19.
7. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024;144(18):1924–1935. DOI: 10.1182/blood.2024024631.
8. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739–1754. DOI: 10.1056/NEJMoa221 3093.
9. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2025;392(8):748–762. DOI: 10.1056/NEJMoa2409804.
10. Munir T, Girvan S, Cairns DA, et al. Measurable residual disease–guided therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2025;393:1177–1190. DOI: 10.1056/NEJMoa 2504341.
11. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, et al. Fixed-duration versus continuous treatment for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2026;396:1084–1096. DOI: 10.1056/NEJMoa25 15458.
12. Dong X, Tang S, Chen M, et al. Mechanisms of resistance to Bruton's tyrosine kinase inhibitors: synergistic effects of tumor microenvironment regulation and signaling pathways. Ann Hematol. 2026;105(4):132. DOI: 10.1007/s00277-026-06775-x.
13. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK C481S-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2017;35:1437–1443. DOI: 10.1200/JCO.2016. 70.2282.
14. Hamasy A, Wang Q, Blomberg KEM, et al. Substitution scanning identifies a novel, catalytically active ibrutinib-resistant BTK cysteine 481 to threonine (C481T) variant. Leukemia. 2017;31(1):177–185. DOI: 10.1038/leu. 2016.153.
15. Bödör C, Kotmayer L, László T, et al. Screening and monitoring of the BTK C481S mutation in a real-world cohort of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia during ibrutinib therapy. Br J Haematol. 2021;194(2):355–364. DOI: 10.1111/bjh. 17502.
16. Woyach JA, Ghia P, Byrd JC, et al. B-cell receptor pathway mutations are infrequent in patients with chronic lymphocytic leukemia on continuous ibrutinib therapy. Clin Cancer Res. 2023;29(16):3065–3073. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3887.
17. Medina-Gil D, Palomo L, Navarro V, et al. Bruton tyrosine kinase covalent inhibition shapes the immune microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2025;110(8):1758–1773. DOI: 10.3324/haematol.2024. 286663.
18. Woyach JA, Furman RR, Liu T-M, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. N Engl J Med. 2014;370(24):2286–2294. DOI: 10.1056/NEJMoa 1400029.
19. Wang E, Mi X, Thompson MC, et al. Mechanisms of resistance to noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors. N Engl J Med. 2022;386(8):735–743. DOI: 10.1056/NEJMoa 2114110.
20. Kim YJ, Sekiya F, Poulin B, Bae YS, Rhee SG. Mechanism of B-cell receptor-induced phosphorylation and activation of phospholipase C--gamma2. Mol Cell Biol. 2004;24(22):9986–9999. DOI: 10.1128/MCB.24.22.9986-9999.2004.
21. Thangavadivel S, Woyach JA. Genomics of resistance to targeted therapies. Hematol Oncol Clin North Am. 2021;35(4):715–724. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.03.004.
22. Blombery P, Chatzikonstantinou T, Gerousi M, et al. Resistance to targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia: current status and perspectives for clinical and diagnostic practice. Leukemia. 2025;39(9):2049–2060. DOI: 10.1038/s41375-025-02662-y.
23. Walliser C, Wist M, Hermkes E, et al. Functional characterization of phospholipase C-γ2 mutant protein causing both somatic ibrutinib resistance and a germline monogenic autoinflammatory disorder. Oncotarget. 2018;9(76):34357–34378. DOI: 10.18632/oncotarget.26173.
24. Woyach JA, Jones D, Jurczak W, et al. Mutational profile of previously treated chronic lymphocytic leukemia patients progressing on acalabrutinib or ibrutinib. Blood. 2024;144(10):1061–1068. DOI: 10.1182/blood. 2023023659.
25. Evans C, Dalal S, Newton D, et al. Acquired Bruton's tyrosine kinase mutations in patients treated on the ibrutinib and rituximab, ibrutinib alone, and ibrutinib and venetoclax arms of the national multi-centre phase III FLAIR study in previously untreated CLL patients. Blood. 2025;146(Suppl 1):796. DOI: 10.1182/blood-2025-796.
26. Qi J, Endres S, Yosifov DY, et al. Acquired BTK mutations associated with resistance to noncovalent BTK inhibitors. Blood Adv. 2023;7(19):5698–5702. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008955.
27. Tam CS, Balendran S, Blombery P. Novel mechanisms of resistance in CLL: variant BTK mutations in second-generation and noncovalent BTK inhibitors. Blood. 2025;145(10):1005–1009. DOI: 10.1182/blood.2024026672.
28. Brown JR, Li J, Eichhorst BF, et al. Acquired mutations in patients with relapsed/refractory CLL who progressed in the ALPINE study. Blood Adv. 2025;9(8):1918–1926. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014206.
29. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;389(1):33–44. DOI: 10.1056/NEJMoa 2300696.
30. Arthur R, Wathen A, Lemm EA, et al. BTK--independent regulation of calcium signalling downstream of the B-cell receptor in malignant B-cells. Cellular Signalling. 2022;96:110358. DOI 10.1016/j.cellsig.2022.110358.
31. Jain N, Croner LJ, Allan JN, et al. Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 mutations in chronic lymphocytic leukemia relapsing after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib plus venetoclax. Clin Cancer Res. 2024;30(3):498–505. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3934.
32. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III trial of pirtobrutinib versus idelalisib/rituximab or bendamustine/rituximab in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor-pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025;43(22):2538–2549. DOI: 10.1200/JCO-25-00166.
33. Naeem A, Utro F, Wang Q, et al. Pirtobrutinib targets BTK C481S in ibrutinib-resistant CLL but second-site BTK mutations lead to resistance. Blood Adv. 2023;7(9):1929–1943. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008447.
34. Montoya S, Bourcier J, Noviski M, et al. Kinase-impaired BTK mutations are susceptible to clinical-stage BTK and IKZF1/3 degrader NX-2127. Science. 2024;383(6682):eadi5798. DOI: 10.1126/science.adi5798.
35. Casan JML, Seymour JF. Degraders upgraded: the rise of PROTACs in hematological malignancies. Blood. 2024;143(13):1218–1230. DOI: 10.1182/blood.2023022993.
36. Wong RL, Choi MY, Wang H-Y, Kipps TJ. Mutation in Bruton tyrosine kinase (BTK) A428D confers resistance to BTK-degrader therapy in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2024;38(8):1818–1821. DOI: 10.1038/s4137 5-024-02317-4.
37. Seda V, Vojackova E, Ondrisova L, et al. FoxO1-GAB1 axis regulates homing capacity and tonic AKT activity in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2021;138(9):758–772. DOI: 10.1182/blood.2020008101.
38. Ondrisova L, Seda V, Hlavac K, et al. FoxO1/Rictor axis induces a non-genetic adaptation to ibrutinib via Akt activation in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Invest. 2024;134(23):e173770. DOI: 10.1172/JCI173770.
39. Kong C, Wu M, Lu Q, Ke B, Xie J, Li A. PI3K/AKT confers intrinsic and acquired resistance to pirtobrutinib in chronic lymphocytic leukemia.

proLékaře.cz | 25.11.2026

Leuk Res. 2024;144:107548. DOI: 10.1016/j.leukres.2024.107548.
40. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, et al. Consistently high 5.5-year progression-free survival (PFS) rates in patients with and without bulky baseline lymphadenopathy ≥5 cm are associated with high undetectable minimal residual disease (uMRD4) rates after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. Blood. 2024;144(Suppl 1):1869. DOI 10.1182/blood-2024-200936.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MŠ příprava rukopisu, DÉ příprava rukopisu.

PROHLÁŠENÍ O MOŽNÉM KONFLIKTU ZÁJMŮ

MŠ obdržel honoráře za konzultační činnost, účast v poradních sborech, cestovní granty a další odměny od společností AbbVie, AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme a Swixx BioPharma; DÉ obdržela honoráře za konzultační činnost, cestovní granty a další odměny od společností AbbVie, AstraZeneca, Johnson & Johnson a Swixx BioPharma. Autoři použili nástroje založené na umělé inteligenci výhradně pro jazykovou úpravu a korekturu; veškerý vědecký obsah a interpretace jsou plně v odpovědnosti autorů. Tato práce byla realizována s finanční podporou společnosti Swixx BioPharma.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblast ONCO, projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906) a společností AbbVie.

Do redakce doručeno dne: 31. 3. 2026.
Přijato po recenzi dne: 28. 5. 2026.

doc. MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: simkovicm@lfhk.cuni.cz